

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 董 梅

ゼアラレノン（以下 ZEA）はフザリウム属のカビにより産生されるエストロゲン作用を有するカビ毒であり、動物飼料を含め穀物を広く汚染することが認められている。

ZEA はエストロゲンレセプターに結合し、家畜において繁殖障害や胎児発育障害を引き起こすことが知られている。また、エストロゲン様作用による障害以外にも、げっ歯類動物において肝臓がんや造血障害、マウスとヒトにおいて免疫毒性、ウシにおいて搾乳量減少等を招来することが認められている。ヒトや動物の健康に及ぼす影響への懸念が増大しているにもかかわらず、とくに反芻動物における知見が限られていることから、この分野の研究の推進が望まれている。そこで反芻動物体内における ZEA の代謝に関する知見を得るために、本研究においては成熟ヤギを用い、一連の研究を行った。

第一章では、ヤギの諸臓器における ZEA 代謝像を究明するために、成熟雌雄ヤギの臓器組織の細胞分画の ZEA 代謝活性を調べた。その結果、肝臓の代謝活性が最も高く、サイドゾーム分画により、エストロゲン作用の強い  $\alpha$ -ゼアラレノール（以下 ZOL）へ、ミクロゾーム分画によりエストロゲン作用の弱い  $\beta$ -ZOL へ、また、ポストミトコンドリア分画により主に  $\alpha$ -ZOL への各変換が認められたことから、ヤギ肝臓は ZEA の不活化よりも活性化の機能をもつものと考えられた。こうした ZEA 代謝の特徴は、Km 値と Vmax 値においても認められた。第一胃を含め、他の組織においても、 $\alpha$ -ZOL への変換活性の方が  $\beta$ -ZOL への変換活性よりも高かった。

第二章では、ZEA 代謝への  $3\alpha$ -Hydroxysteroid dehydrogenase（以下 HSD）と  $3\beta$ -HSD の関与を究明するために、肝臓組織を用いて両酵素の生体内基質であるステロイドホルモンの ZEA 代謝に及ぼす影響を *in vitro* で調べた。その結果、これらステロイドホルモンは、ZEA の  $\alpha$ -ZOL と  $\beta$ -ZOL への変換を抑制することが認められたことから、ZEA の代謝に  $3\alpha$ -HSD と  $3\beta$ -HSD が関与するものと考えられた。さらに、この点を確認するために、ヤギの肝臓等の組織における両酵素の mRNA 発現を測定したところ、肝臓や消化管等にその発現が認められ、ZEA によって肝臓中  $3\alpha$ -HSD の mRNA 発現量が増加したことから、ZEA が肝臓のステロイド代謝に影響を及ぼすことが考えられた。

第三章では、ヤギ個体における ZEA の生体内運命を究明するために、ZEA を静脈内投与後に、血漿中の ZEA とその代謝物の濃度変化を追跡すると共に、糞尿中への排泄を調べた。ZEA の血漿濃度の変化から、分布半減期と消失半減期はそれぞれ 3.15 および 28.58 時間であること、また、糞尿中には ZEA、 $\alpha$ -ZOL、 $\beta$ -ZOL が排泄されること、尿中へは抱合型のみで糞中へは抱合型と遊離型で排泄されることが認められた。これらの成績から、ZEA の  $\alpha$ -ZOL と  $\beta$ -ZOL への代謝変換が *in vivo* でも確認されるとともに、ZEA の反芻動物における生体内運命が始めて明らかにされた。

第四章では、ヤギの肝臓や子宮等の組織中のエストロゲンレセプター（以下 ER） $\alpha$  と ER  $\beta$  の mRNA 発現を測定比較するとともに、ZEA の静脈内投与によるこれら mRNA 発現

に及ぼす影響を調べた。その結果、両 ER の mRNA 発現は肝と子宮でとくに高いことが見  
出され、これら組織では ZEA により ER の発現が上昇すること、空腸においては ER $\beta$  の  
発現が低下することが観察されるなど、ZEA の ER 発現に及ぼす影響が始めて明らかにさ  
れた。また、ZEA を静脈内投与されたヤギにおける病理組織学的変化を調べたところ、肝  
臓と子宮にリンパ球浸潤等の病理変化が認められなど、ER 発現の変化とともに ZEA の毒  
性影響が誘起されることが認められた。

以上、本研究は、ヤギにおける ZEA の代謝活性と生体内運命に関して、毒性発現機序の  
理解促進に役立つ重要な側面を明らかにし、関連獣医学分野に貢献するところ大であると  
判断された。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位を授与するに値する  
ものと認めた。